Münster.1932.№ 35

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Münster i. W.

Ueber die Verstärkung der hypnotischen Wirkung der Urethane.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

Vorgelegt von
Werner Kuhlmann, Zahnarzt
aus Kalthof bei Iserlohn i. Westf.

1932

Buchdruckerei Gebr. Plattmann - Iserlohn i Westf.

Dekan: Prof. Dr. Herzog.
Referent: Prof. Dr. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät Münster/Westf.

A. Einleitung.

Bei der Kombinationswirkung der Antipyretika vor allem des Pyramidons mit Substanzen aus der Reihe der Hypnotika sind die erzielten Effekte keineswegs gleichartig, sondern je nach Art des Hypnotikums verschieden. So gibt die Kombination des Pyramidons mit Barbitursäure derivaten eine Verbesserung der analgetischen und eine Abschwächung der schlafmachenden Wirkung, wie übereinstimmend aus den Versuchen Starkensteins und Löwes hervorgeht. Zu etwas anderen Ergebnissen kamen neuerdings Pohle und Spieckermann, die außer Kombinationen des Pyramidons mit Veronal auch noch diejenigen mit Urethan und anderen Schlafmitteln untersuchten. Bei folgenden Untersuchungen wurde anstatt des einfachen Pyramidons ein neues Präparat verwandt, das in seinem pharmakologischen Verhalten von Berning durchuntersucht wurde, und das nach Angabe der herstellenden Firma eine molekulare Verbindung von Pyramidon, Sulfosalizylsäure und Strontium ist. Berning hat gezeigt, daß es sehr stark antagonistisch die Atmungsschädigung und Blutdrucksenkung durch toxische Dosen von Barbitursäurederivaten beeinflusst, ohne daß dabei die schlafmachende Wirkung wesentlich verringert wurde. Da sich in Vorversuchen am Kaninchen bei Urethan eine Vertiefung und Verlängerung der Schlafwirkung gezeigt hatte, war die Aufgabe der folgenden Versuche die genauere Prüfung der Wirkungsweise dieser Kombinationen an der Maus.

B. Methodik.

Da es sich um Kombinationen mit nur zwei Komponenten handelt, ist die von Löwe ausgearbeitete Methodik der graphischen Darstellung zur Anwendung gekommen, auf die ich zum besseren Verständnis des folgenden näher eingehen muß.

Trägt man auf den beiden Achsen eines rechtwinkligen Koordinatensystems steigende Dosen zweier Einzelsubstanzen in beliebig gewählten Maßstäben ab, so erhält man ein Rechtecksfeld, das alle überhaupt denkbaren Mischungsverhältnisse in sich einschließt. Jeder Punkt in diesem Rechtecksfeld entspricht einer einzelnen Mischung, bei der die Einzeldosen der beiden Paarlinge durch die Koordinaten dieses Punktes gegeben sind. Jedes Mischverhältnis ist so durch einen Punkt im Mischfeld graphisch darzustellen. Ein solches Mischfeld ist schon ohne weiteren Ausbau zur Uebersicht über zu prüfende oder bereits geprüfte Kombinationen von Vorteil. Aber man kann

bei geeignetem Vorgehen nicht nur die Dosen, sondern auch die ihnen zukommenden pharmakologischen Wirkungen anschaulich zur Darstellung bringen. Wenn man nämlich für jede zu untersuchende Teilwirkung einer Kombination in möglichst verschiedenen Bezirken des Mischfeldes diejenigen Dosen ermittelt, die alle einem ganz bestimmten Intensitätsgrad entsprechen, so erhält man für jede dieser Teilwirkungen eine Anzahl von Punkten, die bei fortgesetzter Untersuchung zu Linien, sogenannten Isobolen zusammenfließen. Durch den Verlauf dieser Isobolen ist das pharmakologische Verhalten der Teilwirkungen und damit der gesamten Kombination ausserordentlich gut zu charakterisieren. Bei der Bestimmung und Festlegung solcher Isobolen kommt es also darauf an, die Einzeldosen einer größeren Anzahl unter sich verschiedener Mischungen zu bestimmen, die alle ein und dieselbe Wirkung in der gleichen Intensität hervorzurufen imstande sind. Jedoch stellen sich der praktischen Durchführung zwei Schwierigkeiten in den Weg. Einerseits ist es nicht leicht, irgendeine Intensitätsstufe einer Wirkung so zu umgrenzen, daß sie sich bei verschiedenen Versuchen eindeutig wiederbestimmen läßt. Andererseits besteht die Tatsache, daß mehrere Versuchstiere auf ein und dasselbe Medikament in gleicher Konzentration verschieden stark reagieren. Die hieraus resultierenden Ungenauigkeiten können zum Teil kompensiert werden, wenn man gleichwertige Versuche an einer größeren Zahl von Tieren durchführt, und entweder den Durchschnitt oder das Verhalten der Mehrzahl als maßgebend ansieht.

Bei der Bestimmung der letalen Grenzdosen war die erste Schwierigkeit insofern leicht zu überwinden, weil es bei dem letalen Effekt kaum verschiedene Intensitätsstufen zu unterscheiden gibt. Es wurden in Anlehnung an Pohle und Spieckermann diejenigen Dosen als letale Grenzdosen angesehen, die eben imstande waren, unabhängig von der zwischen Injektion und Todeseintritt liegenden Zeit, mehr als die Hälfte der Versuchstiere zu töten.

Bei der Bestimmung der hypnotischen Grenzdosen lagen die Verhältnisse insofern schwieriger, weil man es hier mit laufenden Uebergängen vom Normalzustand zum Schlaf und weiter zur Narkose zu tun hat. Es ist unter diesen Umständen ausserordentlich schwierig zu entscheiden, ob ein Tier schläft oder ob es nicht schläft. Da mir nach meinen Erfahrungen eine vollkommen scharfe Trennung zwischen Schlaf und Narkose bei Mäusen ebenfalls unmöglich erscheint, habe ich als Maßstab für die Bestimmung der hypnotischen Grenzdosen einen Zustand gewählt, der gewissermaßen zwischen Schlaf und Narkose liegt. Dieser Zustand läßt folgende Symptome erkennen: Das Tier nimmt spontan Seitenlage ein oder läßt sich ohne Widerstand und Abwehr vom Experimentator in Seitenlage bringen in der es dann verharrt während Anästhesie nicht vorhanden zu sein braucht, sodaß die Tiere auf Schmerzreize hin noch reagieren. Ich habe gerade dieses Zwischenstadium als Maßstab gewählt, weil es sich einmal verhältnismäßig leicht und eindeutig bestimmen läßt, und andererseits dem eigentlichen Schlafe ziemlich nahe zu stehen scheint, obwohl eine Maus normalerweise nicht in Seitenlage schläft. Damit wäre im wesentlichen die Methodik in ihren Grundzügen besprochen. Es bleibt mir nur noch über die Art der graphischen Darstellung, Auswahl des Tiermaterials, Zubereitung der verwandten Medikamente und Art ihrer Einverleibung einiges zu sagen übrig.

Was die graphische Darstellung anbetrifft, so wurde für jede untersuchte Kombination ein Mischfeld in der besprochenen Weise angelegt. Um die einzelnen Kombinationen untereinander besser vergleichen zu können, wurde für die Darstellung der hypnotischen Komponente immer die X-Achse, für die antipyretische immer die Y-Achse gewählt, die letalen Einzeldosen in gleichen Abständen vom Koordinatenanfangspunkt auf beiden Achsen abgetragen und die so entstandenen Strecken entsprechend unterteilt. Die letale Isobole wurde dick ausgezogen, die hypnotische gestrichelt eingezeichnet. Jeder Punkt im Mischfeld stellt eine Einzelmischung dar, die Gegenstand der

Untersuchung war. Ausserdem ist die Additionsdiagonale eingezeichnet, die die beiden letalen Grenzdosen miteinander verbindet. Auf ihr würden alle diejenigen Mischungen liegen, die eine reine Addition der beiden Wirkungen aufweisen. Da im Wirkungsspektrum der Antipyretika eine hypnotische Wirkung nicht nachzuweisen ist, würde hier der Additionsdiagonalen eine in der hypnotischen Grenzdosis auf der X-Achse errichtete Senkrechte entsprechen, die zur besseren Beurteilung der hypnotischen Isodole ebenfalls eingezeichnet ist. Ferner ist derjenige Mischstrahl eingezeichnet, der die größte hypnotische Breite erkennen läßt.

Bei der Auswahl der Mäuse wurden foldende Punkte beachtet: 1. wurde jedes Tier möglichst nur einmal verwandt, 2. Männchen, wenigstens in den wichtigsten Bezirken des Mischfeldes, bevorzugt und 3. wurden größere Gewichtsunterschiede vermieden.

Für die Darreichung der Substanzen wurde der subkutane Weg gewählt, und zwar wurde so vorgegangen, daß die Kanüle beiderseits der Wirbelsäule kaudal eingestochen und die eine Lösung links, die andere rechts injiziert wurde. Nach Möglichkeit wurde vermieden, mehr als 1 ccm, insgesamt zu injizieren.

Die verwandten Substanzen wurden so zubereitet, daß von den leichtwasserlöslichen, also von Äthylurethan, Propylurethan, Amidosulf und Pyramidon 5 %tige Lösungen, von dem schwerwasserlöslichen Butylurethan eine 2 %tige Lösung und von dem unlöslichen Phenylurethan eine 4%tige Suspension mittels Gummi arabicum hergestellt wurden. 1)

Zu der graphischen Darstellung ist noch zu sagen, daß durch sie leicht eine unbiologische Uebergenauigkeit vorgetäuscht werden könnte. Um dies zu vermeiden, möchte ich ausdrücklich betonen, daß man sich die Isobolen als mehr oder weniger breite Streuungsstreifen vorzustellen hat. Nur aus Gründen der Uebersichtlichkeit wurden sie als einfache Linien eingezeichnet.

C. Ergebnisse.

Um nicht zu ermüden, habe ich die einzelnen Versuchsprotokolle nicht im Text wiedergegeben, sondern am Schlusse dieser Arbeit in Form von ausführlichen Tabellen, aus denen auch die Schlafzeit und Schlafzeitverlängerung zu entnehmen ist. Da sich bei der Besprechung der Diagramme vieles wiederholen würde, schien es empfehlenswert, einiges allgemeine über die Grundsätze denen die Betrachtung folgt vorauszuschicken.

Wir betrachten bei jeder Kombination zunächst die letale Isobole, dann die hypnotische und zum Schluß die Beziehungen beider zueinander. Hieran schließt sich an Hand der Tabellen die Betrachtung der Schlafzeit und Schlafzeitverlängerung an. Bei der pharmakologischen Bewertung der letalen Isobole sind drei Orientierungslinien von besonderer Bedeutung,

1. die Additionsdiagonale und

2. die beiden auf den Achsen in den Isobolenendpunkten errichteten Lote.

Verläuft nun die Isobole oberhalb der Additionsdiagonalen, aber innerhalb

1) Die einzelnen Dosen verstehen sich in mg. pro 20 g Maus. Für jedes Mischfeld wurden etwa 60 bis 70 Mäuse verwandt.

des von den Loten und der Additionsdiagonalen gebildeten rechtwinkligen Dreiecks, so liegt wie Löwe sagt, ein relativer Antagonismus vor, d. h. die Einzeldosen der beiden Paarlinge sind zwar größer, als die zu einer einfachen Addition erforderlichen, aber kleiner als die tötlichen Einzeldosen. Liegt die Isobole dagegen ausserhalb dieses Dreiecks aber immer noch oberhalb der Additionsdiagonalen, so liegt pharmakologisch betrachtet ein absoluter Antagonismus vor, d. h. die letalen Grenzdosen dieser Mischung setzen sich aus Dosen beider Paarlinge zusammen, die größer sind als die letalen Einzeldosen. Fällt die Isobole mit der Additionsdiagonalen zusammen, so liegt eine reine Addition der Einzelwirkungen vor. Liegt sie unterhalb der Additionsdiagonalen, innerhalb des Dreiecks, das von der Additionsdiagonalen und den beiden Achsen gebildet wird, so liegt eine Potenzierung vor.

Da die Antipyretika keine erfassbare hypnotische Wirkung aufweisen, wird die hypnotische Isobole die Y-Achse nicht schneiden können. Wir bekommen also nur einen Isobolenanfangspunkt, während wir uns den Endpunkt ins unendliche gerückt vorstellen müssen. Infolgedessen können wir auch nur ein Lot errichten, das gleichzeitig mit der Additionsdiagonalen zusammen fällt. Pharmakologisch können wir daher auch nur zwischen Synergismus und Antagonismus unterscheiden, während die Unterscheidungen zwischen Addition und Potenzierung einerseits und relativem und absolutem Antagonismus andererseits unmöglich sind. Antagonismus liegt vor, wenn die Isobole rechts, Synergismus, wenn sie links von dieser Senkrechten verläuft.

Bei der Betrachtung der Schlafdauer kommt es darauf an festzustellen, ob durch die Antipyretikumkomponente die Schlafdauer des Hypnotikums verlängert werden kann.

Wir beginnen unsere Betrachtungen mit der Kombination Urethan-Amidosulf und lassen zum Vergleich hiermit die Kombination Urethan-Pyramidon folgen.

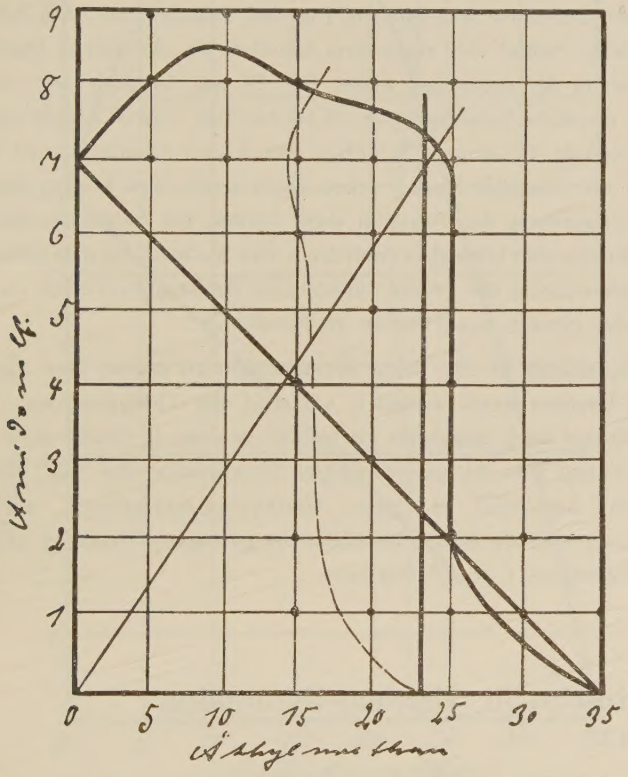
I. Kombination: Urethan-Amidosulf.

Tabelle I a-c.

Wie aus der Tabelle Ia hervorgeht, wurden als letale Grenzdosen gefunden: Urethan 35 mg, Amidosulf 7 mg pro 20 g Maus.

Die letale Isobole fällt besonders auf durch ihren assymetrischen Verlauf. Zunächst entfernt sie sich stark von ihrer Additionsdiagonalen und steigt ziemlich steil an. Dann biegt sie um und sinkt ganz allmählich herab bis zur Dosis 25 mg Urethan, 7 mg Amidosulf. Von hier fällt sie senkrecht

herunter, schneidet die Additionsdiagonale und läuft von hier ab unter ihr in ihren Endpunkt aus. Pharmakologisch heißt das also, daß im Bezirk von 1 – 25 mg Urethan absoluter Antagonismus vorherrscht. Das Amidosulf wird durch Urethandosen von 1 – 25 mg stark entgiftet. Dagegen findet von 25 – 35 mg Urethan sogar eine Erhöhung der Giftigkeit über das additive Verhältnis hinaus statt. Denn die beiden Giftwirkungen beeinflussen sich in diesem Gebiete synergisch.



Als hypnotische Grenzdosis wurde für Urethan 23 mg gefunden. Die hypnotische Isobole entfernt sich zunächst stärker, bald aber nur noch ganz allmählich von der Additionssenkrechten nach links, bis sie bei 7 mg Amidosulf den größten Abstand erreicht. Von hier ab ist dann wieder eine Annäherung festzustellen. Jedoch schneidet sie bald darauf die letale Isobole und ist dann nicht weiter zu verfolgen. Es findet demnach ein Synergismus der hypnotischen Wirkung statt, ob in Form einer reinen Addition oder Potenzierung läßt sich, wie gesagt, nicht entscheiden. Die größte synergische Beeinflussung findet sich bei 7 mg Amidosulf. Was den Abstand der beiden Isobolen von einander betrifft, so ist zu sagen, daß er sich in dem

therapeutischen Gebiet mit zunehmenden Dosen allerdings nur ganz allmählich vergrößert, d. h. daß der Synergismus gleichmäßig bei allen Konzentrationen vorgefunden wird. Die größte hypnotische Breite liegt auf dem Mischstrahl 20 mg Urethan, 6 mg Amidosulf. Sie ist größer als die des Urethan allein.

Die Schlafzeit konnte durchweg bei allen Urethankonzentrationen durch Amidosulf verlängert werden. Bei 15 mg Urethan war keine Schlafwirkung nach unserer Definition festzustellen. Erst bei Zugabe von 6 mg Amidosulf setzte deutlicher Schlaf von zwei – drei Stunden ein. Allerdings lagen diese Dosen schon in der subletalen Zone. Bei 20 mg Urethan war ebenfalls noch keine deutliche Schlafwirkung zu beobachten. Durch Zufuhr von 3 mg Amidosulf konnte die längste Schlafzeit von 5 bis 7 Stunden erzielt werden. Jedoch war die Toxizität hierbei schon recht groß. Bei 6 mg Amidosulf ging eigenartigerweise die Toxizität stark zurück, die Schlafzeit allerdings ebenfalls, dauerte aber immerhin noch drei – vier Stunden. Da dies Mischungsverhältnis gleichzeitig die größte hypnotische Breite aufweist, ist es als das günstigste der ganzen Kombination zu bezeichnen.

Zusammenfassend ist über diese Kombination zu sagen; Das Amidosulf wird durch Urethan stark entgiftet, während die Giftigkeit des Urethan durch Amidosulf noch gesteigert zu werden scheint. In Bezug auf die hypnotische Wirkung tritt ein gleichmässiger Synergismus auf. Die Schlafzeit wird durch Amidosulf in allen Urethankonzentrationen verlängert. Die größte hypnotische Breite, ebenfalls die geringste Toxizität zeigt das Mischungsverhältnis 1 zu 3,5 Urethan

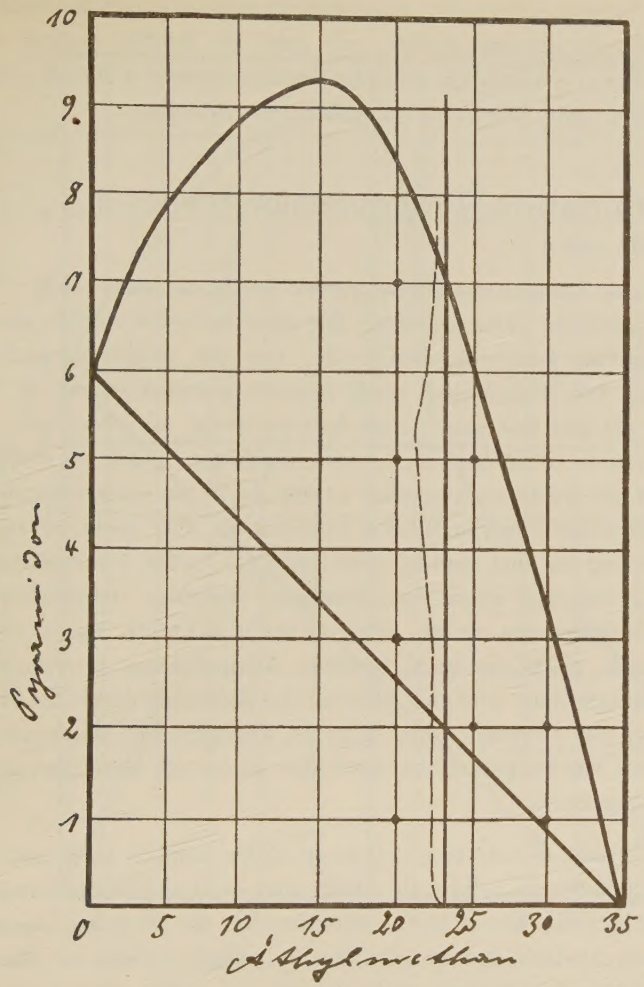
II. Kombination. Urethan-Pyramidon.

Tabelle II.

Die letale Isobole ist der Einfachheit halber von Pohle und Spieckermann übernommen worden. Sie steigt zunächst von ihrem Anfangspunkt, der bei 6 mg liegt ziemlich steil an, biegt dann um und verläuft von hier ab ziemlich geradlinig bis zu ihrem Endpunkt. Es findet also, pharmakologisch betrachtet, in dem Urethanbereich von 1 – 25 mg ein absoluter und in dem Urethanbereich 25 – 35 mg ein relativer Antagonismus statt, d. h. das Pyramidon wird durch Urethan bei weitem stärker entgiftet als umgekehrt das Urethan durch Pyramidon.

Die hypnotische Isobole weicht im allgemeinen nur ganz wenig von der Additionssenkrechten nach links ab. Am stärksten ist diese Abweichung bei

5 mg Pyramidon. Die hypnotische Wirkung wird also durch Pyramidon nur ganz schwach und zwar nach der synerischen Seite hin beeinflusst.



Die hypnotische Breite ist auf dem reinen Urethanstrahl am größten. Sie nimmt also durch Pyramidonzusatz ab. Ebenso wird, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, die Schlafdauer durch Pyramidon kaum wesentlich beeinflußt. Da die Schlafwirkung in keiner Weise durch Pyramidonzusatz verbessert, in der Qualität sogar eher verschlechtert zu werden scheint, erweist sich das Pyramidon für derartige Kombinationen als wenig brauchbar. Dasselbe bestätigen C. von Norden und S. Lomonosoff. Ein Vergleich mit der ersten Kombination läßt deutlich erkennen, daß Amidosulf die hypnotische Wirkung des Urethan in jeder Beziehung günstiger beeinflußt als Pyramidon.

Da sich also das Amidosulf in der Kombination mit Urethan als brauchbar erwiesen hatte, lag der Gedanke, daß man mit stärker wirksamen Urethanen zu noch günstigeren Kombinationseffekten in Bezug auf die hypnotische Wirkung gelangen könnte, sehr nahe. Es wurden deshalb einige höhere Urethane in Kombination mit Amidosulf untersucht und zwar zunächst Propylurethan, dann Butyl und schließlich Phenylurethan.

III. Kombination. Propylurethan-Amidosulf.

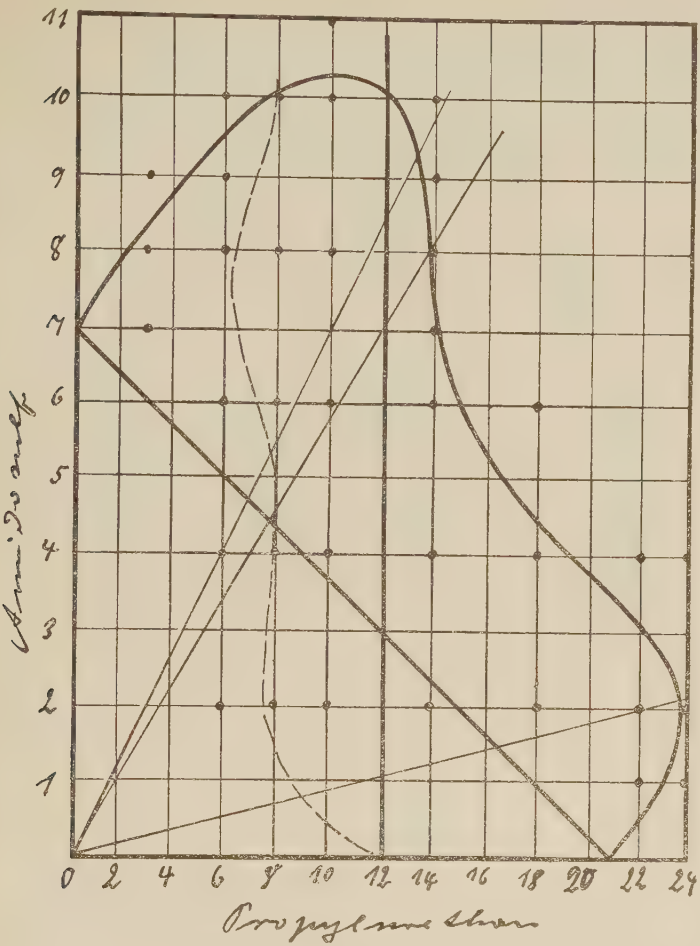
Tabelle IIIa und b.

Für die neue Komponente Propylurethan wurde die letale Dosis 21 mg und die hypnotische 12 mg gefunden. Die Amidosulfwerte wurden, wie auch bei den folgenden beiden Kombinationen, von der ersten Versuchsreihe übernommen. Die letale Isobole steigt zunächst ziemlich steil in die Höhe, biegt dann um und fällt eine Strecke weit senkrecht herunter, wird dann aber wieder ganz allmählich nach rechts abgebogen, sodaß sie eine kleine Strecke mit der Additionsdiagonalen parallel läuft. Sie schießt dann noch ein Stück über das Propylurethanlot hinaus, biegt aber dann in ziemlich großer Rundung um und läuft in ihren Endpunkt zurück. Pharmakologisch haben wir es hier mit einem beiderseitigen, allerdings unsymmetrischen absoluten Antagonismus zu tun, während wir in der Mitte, also im Propylurethanbereich 15–22 mg einen relativen Antagonismus zu verzeichnen haben. In diesem Falle wird also nicht nur das Amidosulf durch das Propylurethan über die Grenzen eines relativen Antagonismus hinaus entgiftet, sondern auch das Propylurethan durch das Amidosulf, wenn auch nicht so stark wie umgekehrt.

Die hypnotische Isobole biegt zunächst wieder ziemlich stark nach links von der Additionssenkrechten ab, nähert sich dann wieder ein wenig, um bald darauf sich weiter von ihr zu entfernen, bis sie bei 8 mg Amidosulf ihren größten Abstand erreicht. Von hier ab scheint sie sich ihr allerdings schon im letalen Grenzbezirk wieder nähern zu wollen. Wir haben also auch hier wieder in Bezug auf die hypnotische Wirkung einen Synergismus, der sich besonders stark auswirkt, während er bei mittleren Dosen etwas abzuflauen scheint.

Betrachten wir nun beide Isobolen gemeinsam, so sehen wir, daß sie sich zunächst beide voneinander entfernen. In der Mitte nähern sie sich einander wieder etwas, um dann nochmals wieder von einander zu streben. Die größte hypnotische Breite weisen die Mischungen auf, die auf dem Mischstrahl 1 zu 12 Propylurethan liegen,

Was die Schlafdauer anbelangt, so ist hier zu sagen, daß die Wirkung des Propylurethan im allgemeinen von etwas kürzerer Dauer ist als die des Äthylurethan. Aber dafür scheint sie etwas intensiver zu sein, sodaß

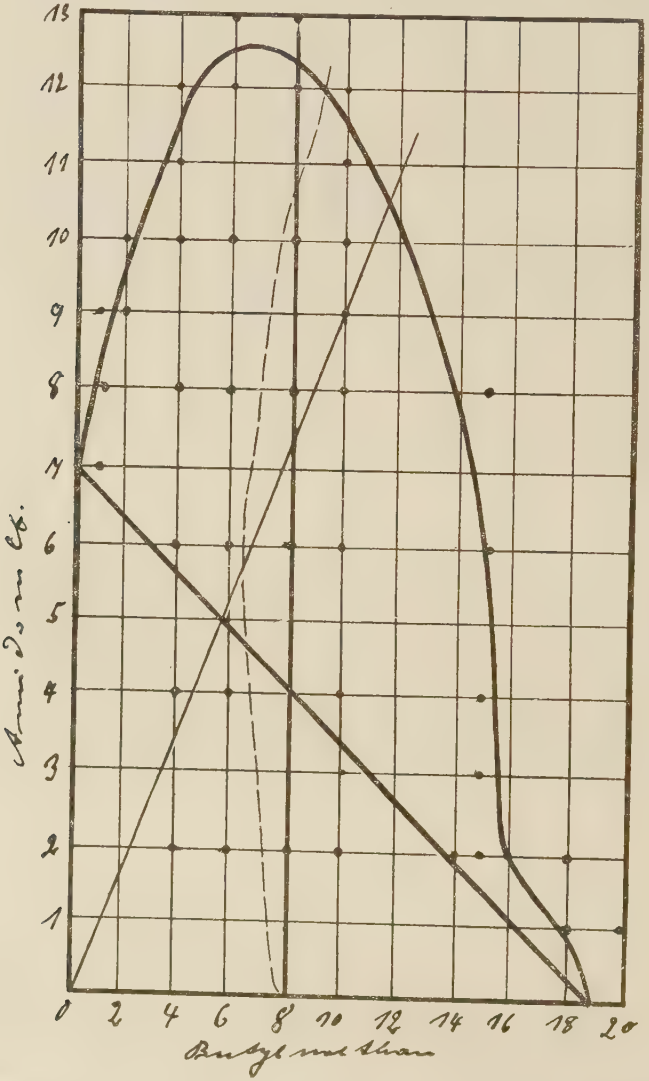


hier mehr noch wie beim Äthylurethan der Narkotikumcharakter mehr hervortritt. Im Bereiche kleiner Amidosulfdosen tritt nur eine unwesentliche Schlafzeitverlängerung auf, während bei höheren Amidosulfzusätzen eine sehr deutliche, bisweilen sogar eine ganz beträchtliche Schlafzeitverlängerung zustande kommt. Dies Verhalten ist insofern ungünstig zu bewerten, weil die größte hypnotische Breite im Bereich kleiner Amidosulfkomponenten liegt. Wird besonders Wert auf Schlafzeitverlängerung gelegt, so ist das Mischungsverhältnis 1 – 1,5 als das günstigste zu bezeichnen. Der Mischstrahl 1 – 1,5 Propylurethan ist daher ebenfalls eingezeichnet.

IV. Kombination. Butylurethan-Amidosulf.

Tabelle IVa und b.

Als letale Grenzdosis für Butylurethan wurde 19 mg als hypnotische 8 mg gefunden. Butylurethan hat schon an sich eine beträchtliche hypnotische Breite. Die letale Isobole läßt einen ganz bedeutenden einseitigen absoluten Antagonismus erkennen, im Bereich hoher Butylurethandosen



dagegen nur einen relativen. Das Amidosulf wird also durch Butylurethan ausserordentlich stark entgiftet. Die Entgiftung ist so groß, daß die Tiere

durch Zusatz von 6 mg Butylurethan fast die doppelte letale Amidosulfdosis vertragen, während umgekehrt das Butylurethan nur schwach, in den Grenzen eines relativen Antagonismus entgiftet wird.

Die hypnotische Isobole entfernt sich zunächst ziemlich allmählich und gleichmäßig von ihrem Additionslot, bis sie bei 6 mg Amidosulf den größten Abstand erreicht. Von hier ab nähert sie sich ihm stetig und tritt sogar allerdings bereits ausserhalb der therapeutischen Zone auf die andere Seite und gibt damit ihre antagonistische Tendenz in diesem Gebiete kund, während innerhalb des therapeutischen Gebietes ein deutlicher aber schwacher Synergismus vorherrscht

Die Beziehungen der beiden Isobolen zueinander lassen erkennen, daß ihr Abstand voneinander mit steigenden Amidosulfdosen zuerst langsam, dann aber schneller abnimmt. Die größte hypnotische Breite liegt auf dem Mischstrahl 6 zu 6. Demnach ist das günstigste Mischverhältnis 1 zu 1 Butylurethan. Was die Schlafzeit anbetrifft, so ist hier zu sagen, daß die Wirkung des Butylurethan im allgemeinen von noch kürzerer Dauer ist als die des Propylurethan. Die Dauer der Wirkung läßt sich aber durch Amidosulfzusatz vergrößern, und zwar im allgemeinen von 4 mg ab mit steigenden Dosen ziemlich gleich bleibend um 2 bis 3 Stunden.

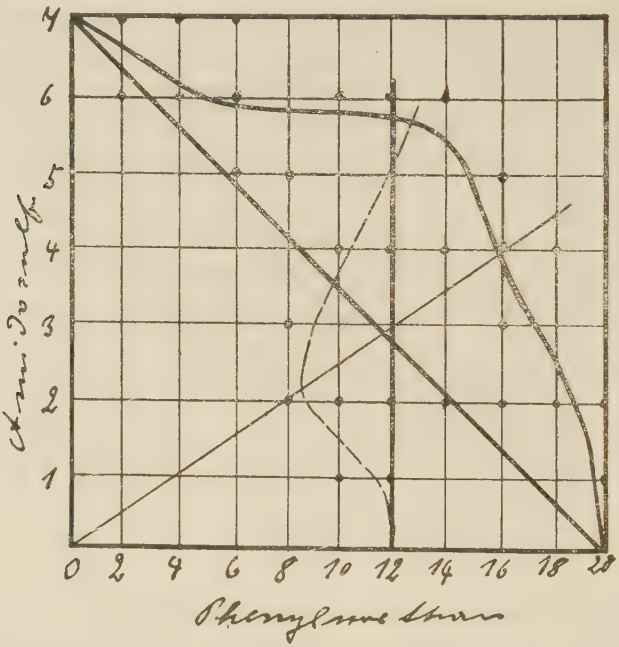
V. Kombination. Phenylurethan-Amidosulf.

Tabelle Va und b.

Die letale Dosis für Phenylurethan liegt bei 20 mg, die hypnotische bei 12 mg. Betrachten wir nun zunächst wieder die letale Isobole, so fällt auf, daß sie in ihrem ganzen Verlauf in den Grenzen eines relativen Antagonismus bleibt. Die stärkste beiderseitige Entgiftung finden wir etwa in der Gegend von 25 – 15 mg Phenylurethan. Das Phenylurethan wird also durch das Amidosulf lange nicht so stark entgiftet als die andern Urethane. Die hypnotische Isobole verläuft zunächst eine kleine Strecke weit auf ihrer Additionssenkrechten, biegt dann aber scharf ab nach links, bis sie bei 2 mg Amidosulf ihren weitesten Abstand erreicht, nähert sich von hier ab der Senkrechten wieder, schneidet sie und verläuft auf der anderen Seite weiter. Pharmakologisch betrachtet, haben wir den größten Synergismus bei 2 mg Amidosulf zu erwarten, während sich bei höheren Amidosulfdosen, allerdings auch schon wieder im letalen Bereich ein Antagonismus der hypnotischen Wirkungen bemerkbar zu machen scheint.

Die größte hypnotische Breite finden wir bei Mischungen, die dem Verhältnis 1 zu 4 Phenylurethan entsprechen.

Zur Schlafdauer ist zu sagen, daß die Wirkung des Phenylurethan im allgemeinen im Gegensatz zu Prophyl- und Butylurethan eine anhaltendere ist als die des Äthylurethans. Durch Amidosulf kann die Schlafzeit verlängert werden, jedoch ist diese Schlafzeitverlängerung hier recht unregelmäßig.



Besonders in dem Gebiet von 12 – 15 mg Phenylurethan scheint die Schlafzeit durch 2 – 4 mg Amidosulf ausserordentlich verlängert zu werden, während die Schlafzeitverlängerung bei höheren Phenylurethandosen weniger in Erscheinung tritt. Zu bemerken ist hier noch, daß bei allen Mischungen von 3 mg Amidosulf ab aufwärts vor der Schlafwirkung Krämpfe einsetzen, die aber mit zunehmender Schlafwirkung wieder verschwinden. Derartige Krämpfe werden bei den anderen untersuchten Urethanen zwar auch, aber erst bei verhältnismäßig hohen Amidosulfzusätzen beobachtet.

D. Zusammenfassung.

Mit Hilfe der Löweschen Kombinationsmethodik wurde der Einfluß des Amidosulf auf Äthyl-, Propyl, Butyl- und Phenylurethan hinsichtlich ihrer hypnotischen Wirkung untersucht. Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Versuche sind folgende:

1. Amidosulfzusatz führt bei Butyl- und Phenylurethan zu einer geringen, bei Propylurethan zu einer stärkeren Entgiftung, dagegen bei Äthyl-

urethan zu einer Steigerung der Giftwirkung. Umgekehrt wird aber das Amidosulf durch alle untersuchten Urethane sehr stark entgiftet.

2. Amidosulfzusatz bewirkt bei allen untersuchten Urethanen eine synergische Steigerung der hypnotischen Wirkung, welche sich am stärksten auswirkt bei Propylurethan und am wenigsten bei Butylurethan.
3. Die hypnotische Breite konnte bei allen vier Urethanen unter dem Einfluß von Amidosulf vergrößert werden. Am größten war sie bei Propylurethan. Da hierbei gleichzeitig die stärkste Entgiftung eintritt, ist sie als die günstigste Kombination zu bezeichnen.
4. Bei allen vier untersuchten Urethanen wurde durch Amidosulfzusatz die Schlafdauer verlängert. Die größte Verlängerung der Schlafdauer wurde bei Äthyl- und Phenylurethan beobachtet.

Literatur.

1. Pohle & Spickermann:	Arch. f. exper. Pathal. u. Pharmakol. 1931, Bd. 162 S. 685.
2. E. Starkenstein:	Therap. Halbmonatshefte 1921, Bd. 55 S. 629.
3. S. Löwe & Käer;	Arch. f. experim. Pharmakol. u. Pathol. 1926, Bd. 114, S. 327.
4. S. Löwe & H. Muischnek	Archiv f. experimentelle Pharm. u. Pathol. Bd. 114 S. 313.
5. C. von Norden:	Therap. Halbmonatshefte 1919 Bd. 33 S. 413.
6. S. Lomonsoff:	Zeitschrift für experimentelle Path. und Therapie 1911 Bd. 8 S. 566.

Lebenslauf.

Ich wurde am 1. Juni 1909 zu Gevelsberg i. Westf. geboren und besuchte 4 Jahre die Volksschule zu Kalthof und anschließend 9 Jahre das Realgymnasium zu Iserlohn, wo ich Ostern 1928 das Zeugnis der Reife erlangte. Dann widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde und konnte im Februar 1930 die zahnärztliche Vorprüfung an der Universität Heidelberg ablegen. Dann studierte ich ein Semester in Rostock und die letzten 3 Semester in Münster, wo ich im Dezember 1931 meine zahnärztliche Approbation erhielt. Anschließend widmete ich mich meiner Dissertation.

Tabelle Ia

Versuch Nr	Anzahl d. Vers.-Tiere	Aethylureth. mg. pro 20 g Maus	Verhalten	Davon sterben Stück	%	Bemerkungen
1	4	20	taumelig	—	—	—
2	5	25	Schlaf	—	—	—
3	10	30	Schlaf	1	10	—
4	8	35	Schlaf	5	60	Let. Dosis

Tabelle Ib

Versuch Nr	Anzahl d Vers.-Tiere	Amidosulf mg. pro 20 g Maus	Verhalten	Davon sterben Stück	%	Bemerkungen
1	4	5	Krämpfe	—	—	—
2	7	6	1. „	1	10	—
3	10	7	Krämpfe	5	50	Let. Dosis
4	4	8	„	3	75	„ „

Tabelle Ic

Versuch Nr.	Anzahl der Tiere	Substanzen Ureth. mg 20g	Amid. mg. 20g	Verhalten	Schlafzeit Std	Schlz. verlg. Std.	Dav. sterben Stück	%	Bemerk
1	3	5	8	Krämpfe	—	—	2	75	Let. Dos.
2	3	5	7	„	—	—	1	25	—
3	3	10	8	„	—	—	1	25	—
4	5	10	9	„	—	—	4	80	Let. Dos
5	2	15	—	taumelig	—	—	—	—	—
6	2	15	4	„	—	—	—	—	—
7	6	15	6	Schlaf.	2-3	2-3	2	25	Hypn Dor.
8	4	15	8	Krpf. d. Schl.	1-2	1-2	3	70	Let. Dos.
9	3	20	—	taumelig	—	—	—	—	—
10	8	20	1	Schlaf.	4-5	4-5	2	30	—
11	8	20	3	„	5-6	5-6	3	40	—
12	8	20	6	„	3-4	3-4	1	10	—
13	4	20	8	Kr. Schl.	3-4	3-4	3	75	Let. Dos.
14	3	25	—	Schlaf	3-4	3	—	—	—
15	4	25	1	„	4-5	1	—	—	—
16	4	25	2	„	8-10	5-6	2	50	Let. Dos.
17	3	25	4	„	10-15	7-8	2	70	Let. Dos.
18	3	25	6	„	20	16-17	2	75	Let. Dos.
19	3	30	1	„	5-6	—	2	75	Let. Dos.

Tabelle II

Versuch Nr.	Anzahl der Tiere	Substanzen Ureth. mg. 20g	Pyram. mg. 20g	Verhalten	Schlafzeit Std.	Schlz. vergl. Std.	Dav sterben Stück	%	Bemerk.
1	2	20	—	—	—	—	—	—	—
2	3	20	1	taumelig	—	—	—	—	—
3	3	20	5	Schl.neig.	—	—	—	—	—
4	3	20	7	taumelig	—	—	1	30	—
5	2	25	—	Schlaf	3—4	—	—	—	—
6	7	25	2	Schlaf	3—4	—	—	—	—
7	10	25	5	Schlaf	3—4	—	4	40	—
8	2	30	—	Schlaf	5—6	—	—	—	—
9	3	30	1	Schlaf	5—6	—	—	—	—
10	4	30	2	Schlaf	6—6½	½	1	25	—

Tabelle IIIa

Versuch Nr.	Anzahl d Vers.-Tiere	Propylurethan mg. pro 20 g Maus	Verhalten	Davon sterben Stück	%	Bemerkungen
1	2	10	taumelig	—	—	—
2	2	20	Schlaf	—	—	—
3	1	25	Schlaf	1	100	Let. Dosis
4	24	22	Schlaf	3	75	„ „
5	6	21	Schlaf	3	50	ger Let. Dosis

Tabelle IIIb

Versuch Nr	Anzahl der Tiere	Substanzen Propylur. mg. 20g	Amidos mg. 20g	Verhalten	Schlaf-zeit Std.	Schlz. vergl. Std.	Dav sterben Stück	%	Bemerk.
1	2	3	7	Krämpfe	—	—	—	—	—
2	2	3	8	Krämpfe	—	—	1	50	Let. Dos.
3	2	6	2	taumelig	—	—	—	—	—
4	3	6	6	taumelig	—	—	—	—	—
5	3	6	8	Kr. Schl.	1/3	1/3	—	—	Hypn. Dos.
6	2	6	9	„ „	—	—	—	—	—
7	3	6	10	Krämpfe	—	—	2	65	Let. Dos.
8	2	8	—	taumelig	—	—	—	—	—
9	2	8	2	Schlaf	1/3	1/3	—	—	Hypn. Dos.
10	2	8	4	Kr. d. Schl.	1/3	1/3	—	—	„
11	2	8	6	„ „ „	1/3	1/3	—	—	„
12	2	8	8	„ „ „	1	1	—	—	„
13	3	8	10	Krämpfe	—	—	2	65	Let. Dos.
14	2	10	—	taumelig	—	—	—	—	—
15	3	10	2	Schlaf	1-2	1-2	—	—	—
16	3	10	4	„	1-2	1-2	—	—	—
17	3	10	6	„	2-3	2-3	—	—	—
18	3	10	8	„	3-4	3-4	—	—	—
19	3	10	10	Kr. d. Schl.	4-5	4-5	—	—	—
20	3	10	11	„ „ „	4-5	4-5	2	65	Let. Dos.
21	2	10	12	„ „ „	—	—	3	100	„
22	2	14	—	Schlaf.	2-3	—	—	—	—
23	2	14	2	„	2-3	—	—	—	—
24	2	14	4	„	3-3 1/2	1/2	—	—	—
25	5	14	6	„	4-5	2-3	2	40	—
26	5	14	8	„	4-5	2-3	3	60	Let. Dos.
27	3	14	9	Kr. d. Schl	3-4	2-2	2	75	„
28	2	18	—	Schlaf	2-3	—	—	—	—
29	2	18	2	„	2-3	—	—	—	—
30	2	18	4	„	2-3	—	—	—	—
31	3	18	6	„	4-5	2-3	2	75	Let. Dos.
32	3	23	2	Schlaf	4-5	—	1	35	—
33	2	24	2	„	4-5	—	1	50	Let. Dos.
34	2	24	4	„	—	—	2	100	„
35	2	24	1	„	—	—	2	100	„

Tabelle IVa

Versuch Nr	Anzahl d.Vers.-Tiere	Butylurethan mg. pro 20 g Maus	Verhalten	Davon sterben Stück	Davon sterben %	Bemerkungen
1	2	6	taumelig	—	—	—
2	3	8	Schlaf	—	—	Hypn. Dos.
3	3	12	Schlaf	—	—	—
4	3	18	Schlaf	—	—	—
5	5	20	Schlaf	4	80	Let. Dosis

Tabelle iVb

Versuch Nr.	Anzahl der Tiere	Substanzen Butylur. mg 20g	Substanzen Amid. mg. 20g	Verhalten	Schlafzeit Std.	Schlz. verlg. Std.	Dav. sterben Stück	Dav. sterben %	Bemerk
1	2	4	8	Krämpfe	—	—	—	—	—
2	2	4	10	„	—	—	—	—	—
3	3	4	12	„	—	—	2	75	Let. Dos.
4	2	6	4	taumelig	—	—	—	—	—
5	2	6	6	Schlaf.	1/2	1/2	—	—	Hypn Dos.
6	2	6	10	Krämpfe	—	—	—	—	—
7	3	6	12	„	—	—	1	25	—
8	3	6	13	„	—	—	2	75	Let. Dos.
9	2	10	—	Schlaf.	1/2	—	—	—	—
10	2	10	4	„	2-3	1-2	—	—	—
11	2	10	6	„	3-4	2-3	—	—	—
12	3	10	10	„	3-4	2-3	—	—	—
13	5	10	12	Krpf.d.Schl.	—	—	4	80	Let. Dos.
14	4	15	4	Schlaf	2-3	—	2	50	Let Dos.
15	2	15	6	„	3-4	1-2	—	—	—

Tabelle Va

Versuch Nr	Anzahl d.Vers.-Tiere	Phenylurethan mg. pro 20 g Maus	Verhalten	Davon sterben Stück	Davon sterben %	Bemerkungen
1	2	8	taumelig	—	—	—
2	2	10	taumelig	—	—	—
3	2	12	Schlaf	—	—	Hypn. Dos.
4	3	16	Schlaf	1	25	—
5	3	18	Schlaf	1	25	—
6	5	19	Schlaf	3	60	Let. Dosis

Tabelle Vb

Versuch Nr.	Anzahl der Tiere	Substanzen Phenylur. mg 20g	Substanzen Amid. mg. 20g	Verhalten	Schlafzeit Std.	Schlz. verlg. Std.	Dav. sterben Stück	Dav. sterben %	Bemerk.
1	2	6	7	Krämpfe	—	—	2	100	Let. Dos.
2	3	6	6	„	—	—	2	75	—
3	2	8	2	taumelig	—	—	—	—	—
4	3	10	2	Schlaf	4-5	4-5	1	25	—
5	3	10	3	„	3-4	3-4	—	—	—
6	2	12	1	Schlaf	2-3	1-2	—	—	—
7	2	12	2	„	3-4	2-3	—	—	—
8	3	12	4	Krpf.d.Schl.	3-4	2-3	—	—	—
9	3	12	6	„	—	—	2	75	Let. Dos.
10	2	14	-	Schlaf	2-3	—	—	—	—
11	2	14	2	„	7-8	5-6	—	—	—
12	3	14	4	Krpf d Schl.	9-10	7-8	1	25	—
13	5	14	6	„	—	—	4	80	Let. Dos.
14	2	18	2	Schlaf	6-7	—	—	—	—
15	3	18	4	„	—	—	2	75	Let Dos.
16	3	20	1	„	—	—	2	75	„